

CAPÍTULO 2. INTRODUCCIÓN

2.1 La tuberculosis como un problema de salud a nivel mundial

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa que ha causado gran cantidad de muertes a lo largo de la historia humana. Con el advenimiento de los antibióticos y la identificación del agente etiológico fueron posibles un mejor tratamiento de los enfermos y un control epidemiológico más eficiente, disminuyendo los estragos causados por dicha enfermedad. Sin embargo, este padecimiento es aún endémico en varias zonas del mundo y representa un grave problema de salud pública (Fauci 1998). Por lo tanto, en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la TB como una emergencia global (WHO 2002a).

Según cifras de la OMS un tercio de la población mundial se encuentra actualmente infectado con TB. Cada año se presentan 8.7 millones de casos nuevos. Diariamente 23,000 personas desarrollan la forma activa de la enfermedad y 5,000 mueren por su causa, la mayoría siendo adultos jóvenes (WHO 2002b; Dye *et al* 2002). Se estima que entre los años 2002 y 2020 mil millones de personas serán infectadas, 150 millones presentarán la enfermedad activa y 36 millones morirán. Sin el tratamiento adecuado, un paciente con TB activa contagia de 10 a 15 personas al año (WHO 2002a).

En el panorama mundial la mayoría de los casos de TB se concentran en 22 países (varios de ellos asiáticos) que son: India, China, Indonesia, Nigeria, Bangladesh, Etiopía, Filipinas, Pakistán, Sudáfrica, Federación Rusia, Congo, Kenia, Vietnam, Tanzania, Brasil, Tailandia, Uganda, Myanmar, Mozambique, Camboya, Zimbabwe y Afganistán (WHO 2002c).

2.2 Relación entre tuberculosis, VIH y farmacorresistencia.

La tuberculosis se encuentra estrechamente relacionada con el VIH (virus de inmunodeficiencia humana). No todas las personas infectadas con TB desarrollan la enfermedad. Esta puede permanecer latente durante años hasta que una disminución en el sistema inmune desencadena su activación. El VIH deprime el sistema inmunológico, haciendo a los enfermos más susceptibles a infecciones oportunistas, entre ellas la

tuberculosis. La tuberculosis es la causa del 15% de las muertes en pacientes con SIDA, y a su vez se atribuyen al VIH el 18% de las muertes por tuberculosis (WHO 2002d). A principios del año 2002 doce de los 36.1 millones de personas con VIH presentaban co-infección con tuberculosis, el 70% de los cuales viven en África sud-Sahariana (WHO 2002b).

El uso de antimicrobianos en el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos o animales ejerce una presión evolutiva sobre los microorganismos, que amplifica las mutaciones espontáneas generadoras de resistencia a los fármacos. En el caso de *Mycobacterium tuberculosis* no se ha encontrado evidencia de transmisión horizontal de genes, por lo que se cree que la resistencia se debe a mutaciones espontáneas que ocurren con una frecuencia definida: para la isoniazida (INH) se genera resistencia en 1 de 10^6 bacilos; para la rifampicina (RMP) la prevalencia es de 1 en 10^8 . En una cavitación llegan a encontrarse más de 10^7 bacilos, así que, de recibir tratamiento con un solo fármaco, existe la posibilidad del desarrollo de resistencia. La aparición espontánea de un organismo multirresistente es prácticamente imposible, pues son varios los genes involucrados y las mutaciones son independientes. Por ejemplo, la probabilidad de presentar resistencia a INH y RMP es de 1 en 10^{14} (WHO 2000). Por lo tanto el tratamiento sugerido por la OMS incluye una combinación de 4 o 5 fármacos distintos. Entre los más usados se encuentran: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, estreptomycin y etambutol (WHO 2002a). El esquema de tratamiento primario acortado estrictamente supervisado (TAES) indicado en México por la SSA se muestra en la Tabla 1.

Una cepa multirresistente se define como aquella resistente al menos a INH y RMP, los dos fármacos más usados. En el año 2000 el 3.2% de los 8.7 millones de nuevos casos de tuberculosis fueron multirresistentes, el 70% de ellos concentrados en 10 países (Dye *et al* 2002). A nivel mundial, el 13% de las personas infectadas con TB poseen cepas multirresistentes. La resistencia primaria se define como la presencia de *M.tuberculosis* resistente en pacientes con menos de un mes de tratamiento, es decir, que fueron infectados con una cepa resistente. En aquellos pacientes con más de un mes de tratamiento la resistencia se define como adquirida, es decir, que se desarrolló en aquel paciente a causa de un régimen terapéutico inadecuado, falta de cumplimiento por parte del paciente, etc. La

resistencia primaria comprende el 10.4% de los casos a nivel mundial, el 65% de los cuales lo es para un fármaco y el 0.8% es multirresistente. La prevalencia de resistencia adquirida es del 36%, 26% de los cuales son resistentes a un fármaco y 13% son multirresistentes (WHO 2000).

Tabla 1. Tratamiento primario acortado estrictamente supervisado (NOM-006-SSA2-1993, modificada en Agosto 2000)

Fase Intensiva: Lunes a sábado hasta completar 60 dosis. 1 toma	
<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg)</i>
Rifampicina	600
Isoniazida	300
Pirazinamida	1500-2000
Etambutol	1200

Fase de sostén: Lunes, miércoles y viernes hasta completar 45 dosis. 1 toma	
<i>Fármaco</i>	<i>Dosis (mg)</i>
Isoniazida	800
Rifampicina	600

Se ha encontrado resistencia con mayor frecuencia en pacientes co-infectados con TB-VIH, pues permiten el desarrollo de cepas menos virulentas. Su infección con TB suele ser reciente, teniendo mayores posibilidades de haberse contagiado con cepas resistentes. Puede haber un factor de riesgo compartido para la infección con VIH y cepas multirresistentes; el tratamiento en pacientes inmunosuprimidos puede fallar con mayor frecuencia, pues albergan un mayor número de bacilos; y pueden ser sujetos más frecuentemente a monoterapia funcional (Dye *et al* 2002).

El tratamiento de personas infectadas con cepas multirresistentes presenta mayores dificultades a un proceso ya de por sí complicado. Se cuenta con antimicobacterianos de segunda línea como tioamidas, aminoglicósidos, fluoroquinolonas o cicloserinas, pero son considerablemente más tóxicos para el paciente, y la duración del tratamiento se extiende hasta dos años. Adicionalmente, dicho tratamiento es aproximadamente 100 veces más caro, estimándose en 180,000 dólares por persona (WHO 2000). Considerando la necesidad de disponer de nuevos antimicobacterianos, empresas como Glaxo Smith Kline, Astra

Zeneca Aventis, Bayer y Pharmacia & Upjohn están realizando investigación en el desarrollo de los mismos (WHO 2002d).

2.3 Modelamiento computacional por homología

Las proteínas son las macromoléculas más versátiles de nuestro organismo. Poseen diversas funciones: estructurales como el colágeno, de transporte como la hemoglobina, mensajeras como la insulina, protectoras como las inmunoglobulinas o catalíticas como lisozima. Ya sea como enzimas o como receptores en la superficie celular, son los principales blancos de los fármacos. Su función bioquímica depende de las interacciones entre ambos, las cuales están determinadas por la estructura tridimensional. Se busca predecir dicha estructura y su modo de unión con los ligandos, lo que permitirá el diseño y síntesis de nuevos catalizadores, materiales y fármacos (Fersht 1999).

Para conocer la estructura tridimensional de una proteína de manera confiable es recomendable realizar un análisis por cristalografía de rayos X o por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN). Sin embargo, dichos métodos presentan algunos inconvenientes como la dificultad o imposibilidad de cristalizar algunas proteínas y el largo tiempo que dicho proceso requiere. Por su parte, en la actualidad la RMN no puede aplicarse a proteínas mayores de 100 residuos, lo cual limita su uso (Jones 2000).

Se han desarrollado distintos métodos computacionales para facilitar la predicción de la estructura proteica. Debido a que se conoce únicamente la secuencia de amino ácidos de la proteína investigada (KatG), y dado su parentesco filogenético con otras proteínas cuya estructura tridimensional es conocida; se eligió el modelamiento comparativo como único método viable para predecir confiablemente la estructura tridimensional de la proteína en cuestión. Dicho método comprende cinco pasos: búsqueda de los patrones, selección del patrón, alineamiento de la secuencia blanco, construcción del modelo, refinamiento y validación (Sánchez y Sali 2000).